

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РЕКТАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ЛОРНОКСИКАМА

В.В. Скупченко¹, Э.Ф. Степанова¹, Е.Б. Сысуев², В.Д. Носкова², А.И. Сливкин³

¹ Пятигорский медико-фармацевтический институт – Филиал
ФГБОУ ВО «ВолГМУ» Минздрава России

² ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России

³ ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

Поступила в редакцию 07.04.2023 г.

Аннотация. В настоящее время активно развивается отечественная фармацевтическая промышленность, показывающая вполне заметные положительные результаты. Поэтому научные исследования, в т.ч. направленные на импортозамещение, значимы и перспективны. Особенно это касается инновационных лекарственных форм, способных дать новую жизнь любой лекарственной субстанции. В этом отношении интересна такая группа лекарственных форм как ректальные, которая в достаточной степени себя зарекомендовала как эффективная и востребованная. Ректальные лекарственные формы сегодня разнообразны, но доминирующими среди них по-прежнему являются суппозитории. Поэтому суппозитории рассматриваются часто как альтернативная форма пероральным вариантам. Что касается объекта исследования, представленного в настоящей статье, то это представитель НПВС – лорноксикам. Лекарственный препарат, вполне себя оправдывает по фармакологическому направлению, однако имеет ряд побочных эффектов, которые свойственны только пероральным формам. Поэтому целесообразность использования его в качестве суппозитория оправданна.

В настоящей статье проведены подробные биофармацевтические исследования *in vitro* по разработке состава суппозитория с лорноксикамом: установлена оптимальная суппозиторная основа Суппосир На – 15 с добавлением колифора RH – 40 в концентрации 1%. Выбор оптимальной композиции основы проводили с использованием спектрофотометрии. Для подтверждения достоверности полученных результатов, а также для проведения процедуры калибровки аналитического оборудования применяли стандартный образец лорноксикама импортного производства. Измерение оптической плотности проводили при длине волны 375 нм. Суппозитории получали традиционным методом выливания в соответствующую контурную упаковку. Оценивание качества полученных моделей проводили по показателям: описание, подлинность, размер частиц, растворение, температура плавления, время полной деформации, средняя масса и однородность дозирования, количественное определение. Установили, что полученные таким образом суппозитории соответствовали необходимым нормам качества. Далее был подтвержден фармакологический эффект разработанной лекарственной формы, путём сравнительных исследований течения острой воспалительной реакции у крыс. Было показано также, что применение разработанных суппозитория способствовало уменьшению интенсивности фазы экссудации более чем на 60%. Т.е. разработана оригинальная лекарственная форма лорноксикама – суппозитории, выбрана для них оптимальная основа и подтверждена фармакокинетическая целесообразность и перспективность к дальнейшему более подробному изучению и использованию.

Ключевые слова: суппозитории, ректальные лекарственные формы, нестероидные противовоспалительные препараты, биофармацевтические исследования, лорноксикам, промышленная технология, фармацевтический анализ, стандартный образец.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) наиболее популярная группа лекарственных средств, сочетающая в себе про-

тивовоспалительные, жаропонижающие, анальгетические свойства. Лекарственные препараты данной группы являются основными средствами для купирования болевых синдромов. Так, например, при хроническом болевом синдроме НПВС

© Скупченко В.В., Степанова Э.Ф., Сысуев Е.Б., Носкова В.Д., Сливкин А.И., 2023

принимают более 50% больных, тогда как анальгетикам отдают предпочтение лишь 16% [1-3].

НПВС на отечественном рынке представлены множеством лекарственных форм, однако, наиболее распространены НПВС для перорального приема. Но несмотря на удобство данного пути введения, существуют обстоятельства, при которых применение таблеток, порошков и капсул невозможно с фармацевтической и клинической точек зрения [4-6]. В таких случаях целесообразно использовать другой способ введения лекарственного средства, например, ректальный [7-9].

Классической и широко применяемой ректальной лекарственной формой являются суппозитории. На отечественном фармацевтическом рынке зарегистрировано 270 лекарственных препаратов в форме суппозитория [10-12]. Из них, 34 торговых наименования суппозитория представлены нестероидными противовоспалительными препаратами, т.е. очевидно, что НПВС в форме ректальных суппозитория на фармацевтическом рынке представлены весьма скудно, в связи с чем можно предположить, что расширение ассортимента НПВС путем разработки новых ректальных лекарственных форм является актуальным [13].

В качестве активного фармацевтического ингредиента нами был выбран лорноксикам, эффективность и безопасность которого неоднократно подтверждена [14-16].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве фармацевтической субстанции использовали Лорноксикам (химическое название 6-Хлор-4-гидрокси-2-метил-N-2-пиридил-2Н-тиено[2,3-е]-1,2-тиазин-3-карбоксамид 1,1-диоксид, желтый с зеленоватым оттенком кристаллический порошок (НД АПЕКС ХЕЛСКЕА ЛИМИТЕД), производитель «Apex Healthcare Limited», Индия, серия LRAH005061718;

- Образец сравнения лорноксикама (≥ 98 %) (далее – стандартный образец или СО) предназначен для контроля точности измерений полученных результатов количественного содержания лорноксикама в различных лекарственных формах и субстанция титриметрическим и хроматографическим методами, производитель MERCK, Sigma-Aldrich, США.

Также для проведения исследований использовались следующие суппозиторные основы:

- Эстарам Н-15 – суппозиторная основа, состоящая из полусинтетических глицеридов (твердые жиры в состав которых входит смесь моно-,

ди- и триглицеридов природных жирных кислот), Croda Farm, Великобритания.

- Суппосир NA и NA-15 – твердая суппозиторная жировая основа, обладающая высокой скоростью кристаллизации и высокой механической стойкостью, Gattefossé, Франция.

Полиэтиленгликоль 1500 - воскообразные чешуйки белого цвета. Безопасное нетоксичное вещество, хорошо растворим в воде, обладает солюбилизующим, смягчающим, смазывающим и смачивающим свойствами. Синонимы ПЭГ, PEG, POLYOX, Pluriol, PLURACARE, Polikol, LIPOXOL, Carbowax Изготовлен по ТУ 20.16.40-008-71150986-2019, ГК Норкем, Россия.

- Полиэтиленгликоль 400 - Низкомолекулярные ПЭГ применяются в производстве мягких лекарственных форм, используются как гидрофильная основа для кремов, зубных паст, компонент лосьонов, дезодорантов, шампуней; применяются в качестве эмульгаторов. Изготовлен по ТУ 20.16.40-007-71150986-2019, ГК Норкем, Россия.

- Kolliphor RH 40 — неионогенный солюбилизатор и эмульгатор, производитель «BASF Pharma»;

- Tween 80 (NF, EP, JP) маслянистая, достаточно вязкая жидкость от светло-желтого до янтарного цвета, со слабым характерным запахом. Неионогенный ПАВ, эмульгатор для эмульсий масло-в-воде. Производитель Croda Farm, Великобритания.

- Поливинилпирролидон К30 (Ph.Eur.), производитель «VWR Chemicals BDH»;

- Лецитин комплекс фосфолипидов, состоящий из ненасыщенных и насыщенных жирных кислот, фосфорной кислоты, глицерина и холина, производитель ООО «Ювикс-Фарм», Россия;

- Аэросил 200 высокодисперсный, высокоактивный, аморфный, пирогенный диоксид кремния (SiO_2), получаемый пламенным гидролизом четыреххлористого кремния (SiCl_4) высокой чистоты. Применяется в качестве высокодисперсного носителя активных веществ в фармацевтическом производстве лекарственных средств, производитель ООО «Силика», Россия.

Подготовка объекта исследования. Для оценки выбора оптимального состава разрабатываемой лекарственной формы, учитывали физико-химические свойства суппозиторных основ и фармацевтической субстанции. Критерием оценки оптимально подобранного состава является характеристика высвобождения лорноксикама из суппозитория с различным составом вспомо-

гательных веществ. Исследуемые суппозитории готовили с использованием лабораторной установки методом выливания в контурную упаковку с последующим охлаждением в холодильной камере INDESIT с аттестованным диапазоном температуры от 0 °С до +8 °С. Средняя масса готовых суппозиторияев составила 1.0 г.

Количественное определение лорноксикама в суппозиториях. Испытуемый раствор. 5 свечей помещали в химический стакан вместимостью 500 мл, прибавляли 200 мл буферного раствора с рН=7,2 и 50 мл ацетонитрила. Далее стакан с суппозиториями в присутствии буферного раствора и ацетонитрила помещали на ультразвуковую баню (экстрактор). Экстракцию лорноксикама из лекарственной формы проводили в течении 15 минут при 45 °С в режиме постоянного перемешивания. В качестве ультразвукового экстрактора использовали ультразвуковую ванну импортного производства модели 1510E-DTH имеющей в своем составе два ультразвуковых генератора промышленного типа на 40 кГц и цифровой блок управления, имеющим в своем составе регулятор нагрева температуры с точностью ± 4 °С и регулятор времени, позволяющий контролировать параметры проводимой процедуры в интервалах аттестованных значений по температуре и времени.

Полученный раствор доводили до температуры 22 ± 2 °С путем естественного охлаждения в вытяжном шкафу. Охлажденный раствор вымораживали в камере холода INDESIT с аттестованным диапазоном температуры от 0 °С до -18 °С. Прошедший низкотемпературную обработку раствор отфильтровывали и помещали в мерную колбу на 500 мл. Для достижения полноты экстракции и повышения точности эксперимента процедуру экстрагирования лорноксикама из суппозиторияев проводили два раза. Полученный раствор после второй экстракции объединяли с первой порцией.

Полученный раствор доводили до метки смесью буферного раствора и ацетонитрила, перемешивали в течении 5 минут и фильтровали через мембранный фильтр на основе смешанных эфиров целлюлозы с размером пор 0.45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. 1.25 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводили объем раствора смесью растворителей до метки и перемешивали.

Содержания действующего вещества в суппозиториях проводился в соответствии с требованиями ГФ XIV, ОФС.1.2.1.2.0005.15 «Высокоэффективная жидкостная хроматография».

Хроматографирование проводилось при следующих параметрах: колонка для хроматографирования марки YMC – Triat Phenyl 250 x 4.6 мм, 5 мкм, применяемая длина волны при детектировании 375 нм, режим хроматографирования - изократический, подвижная фаза: буферный раствор KH_2PO_4 концентрации 0.05 М (рН=7.5) и ацетонитрил в соотношении 40:60 по объему, скорость подачи элюента 1.0 мл/мин., объем вводимой пробы 20 мкл.

Исследования объекта основано на сравнительном анализе результатов количественного определения действующего вещества в испытуемом растворе и образце контроля – растворе СО лорноксикама [18-20]. При построении градуировочной кривой с применением стандартного образца состава лорноксикама установлено, что контролируемая характеристика «время выхода» составляла 8 минут, при обозначенных условиях определения.

Оценка степени высвобождения лорноксикама из суппозиторияев. Для определения скорости и полноты высвобождения лорноксикама из ректальных суппозиторияев использовали тест «Растворение», Тест на растворение проводили с помощью прибора «вращающаяся корзинка» марки ERWEKA DT 128 lighth. В качестве акцепторной среды использовали фосфатный буфер рН= 6.8, объем которого составлял 500 мл. Тест проводили при температуре среды 37.0 ± 0.5 °С и скорости вращения корзинки 100 об/мин. Отбор проб с восполнением акцепторной среды проводили в ручном режиме каждые 15 мин. Длительность всего эксперимента составила 60 мин. Содержание лорноксикама в отобранных пробах оценивали с помощью УФ-спектрофотометрии. Предварительно отобранные пробы фильтровали через мембранный фильтр.

Измерение оптической плотности испытуемого раствора и раствора стандартного образца лорноксикама проводили на спектрофотометре лабораторном Nach Lange GmbH DR 5000 в максимуме поглощения при длине волны (375 ± 2) нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали 50 % раствор этанола.

Оценка качества суппозиторияев. Оценку качества суппозиторияев проводили на основании ОФС.1.4.1.0013.15 «Суппозитории». Суппозитории анализировали по следующим показателям: описание, размер частиц, растворение, распадаемость, температура плавления, время полной деформации, однородность массы, однородность дозирования.

Фармакологические исследования полученных суппозиториев. Оценивали противовоспалительное действие ректальных суппозиториев лорноксикама в условиях острой и хронической пролиферативной воспалительной реакции на 40 крысах-самцах линии Wistar массой 240-260 грамм. Референс-препаратом выступал лорноксикам («Ксефокам», Такеда ГмБХ Германия) в лекарственной форме для перорального применения. Анализируемую лекарственную форму и референт вводили в дозе 1.6 мг/кг.

Модель острой воспалительной реакции воспроизводили у крыс субплантарным введением 200 мкл 5% суспензии каолина. Исследуемые суппозитории и референт вводились интрагастральным способом через один час после инъекции раствора каолина. Развитие воспалительного процесса (отечность конечности) оценивали онкометрически по истечении трех часов.

Модель хронического пролиферативного воспаления воссоздавали у крыс, наркотизированных хлоралгидратом (350 мг/кг, интраперитонеально), путем имплантации подкожно в области живота четырех простерилизованных войлочных дисков массой по 10 мг каждый (модель фетровой гранулемы). Разработанную лекарственную форму и препарат сравнения вводили в течение семи дней после начала моделирования воспаления. На восьмые сутки у подопытных животных извлекали войлочные диски с образовавшейся на них грануляционными образованиями и взвешивали. Далее диски подвергали высушиванию при 60 °С до постоянной массы и повторно определяли вес. Выраженность пролиферативной стадии воспаления анализировали по значению разницы между массой высушенного диска и его начальной массы. Степень экссудации определяли по разнице между массой диска с грануляционными образованиями и высушенного диска.

Статистические расчеты полученных в ходе эксперимента результатов осуществляли с применением прикладного программного пакета STATISTICA 6.0 (StatSoft, США). Данные отобра-

жали в виде среднего значения - М и стандартной ошибки среднего - \pm SEM. Проверку данных распределения по Гауссу производили с использованием математической модели Шапиро-Уилка. Однородность дисперсии оценивали с применением теста Левена. Сравнение групп средних осуществляли способом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с последующей обработкой критерием Тьюки (при наличии распределения Гаусса) или Крускала - Уоллиса (при отсутствии) распределения Гаусса. Критический уровень значимости принимали $p < 0.05$

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В суппозиториях, как и в других фармацевтических лекарственных формах, терапевтический эффект лекарственного вещества определяется в том числе составом вспомогательных веществ. Основным вспомогательным веществом, обеспечивающим: необходимый объем, однородность дозирования, физико-химические и биофармацевтические свойства суппозиториев, является суппозиторная основа. Поэтому на первом этапе работы необходимо было выбрать наиболее подходящую суппозиторную основу. Полученные суппозитории с различными суппозиторными основами оценивали по технологическим свойствам, а также по степени высвобождения лорноксикама (таблица 1).

При оценке результатов проведенного эксперимента по технологическим показателям, представленным в таблице 1, была выбрана оптимальная суппозиторная основа - Суппосир НА-15. Для улучшения биофармацевтических показателей суппозиториев с лорноксикамом в состав суппозиторной основы были введены различные вспомогательные вещества. В качестве ПАВ использовали твин 80, колифор РН 40 и лецитин, в качестве ПВП К30 и аэросил в концентрациях 1%, 2% и 3% от массы суппозиториев.

Определение оптимального состава суппозиторной основы содержащей в своем составе ПАВ оценивали по количеству высвободившегося лор-

Таблица 1

Технологические свойства суппозиториев с различными основами

Серия/ данные	Время полной деформации, мин	pH водного извлечения	Температура плавления, °С	Температура затвердевания, °С	Твердость, кг	Высвобождение лорноксикама за 120 мин, %
Суппосир НА	6.37	6.21	37.1	34.3	5.4	42.15
Эстарам Н-15	6.26	6.03	35.7	31.4	5.4	36.53
Суппосир НА-15	7.18	5.93	36.2	33.5	3.6	46.29
ПЭГ 400/1500 (9:1)	28.54	5.49	43.3	40.7	1.4	31.07
ПЭГ 400/1500 (8:2)	29.42	5.37	43.9	40.9	1.6	30.67

наксикама и времени его высвобождения методом УФ-спектрометрии. Измерение оптической плотности испытуемого раствора и раствора стандартного образца лорноксикама проводили при длине волны (375 ± 2) нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали 50 % раствор этанола. В процессе исследований были изучены три серии суппозитория с лорноксикамом различного состава. Диаграмма высвобождения лорноксикама из составов представлена на рисунке 1.

По результатам, представленным на рисунке 1, можно несомненно сделать вывод, что оптимально сбалансированным в части технологических и биофармацевтических показателей является основа в состав которой входит Суппосир NA-15 и коллифор ELP в концентрации 1%. Количество перешедшего в раствор лорноксикама в течении первых 15 минут наблюдалось в диапазоне (93-95) %, а максимальное количество 101.09 % зафиксировано через 45 мин после начала эксперимента.

Оценивание качества, изготовленных суппозитория, проводили утвержденными в фармакопее (ОФС.1.4.1.0001.15 «Лекарственные формы» и ОФС.1.4.1.0013.15 «Суппозитории») методами по показателям: описание (внешний вид, цвет, форма), подлинность, размер частиц, растворение, температура плавления, время полной деформации, средняя масса и однородность дозирования, количественное определение и микро-

биологическая чистота. Результаты представлены в таблице 2.

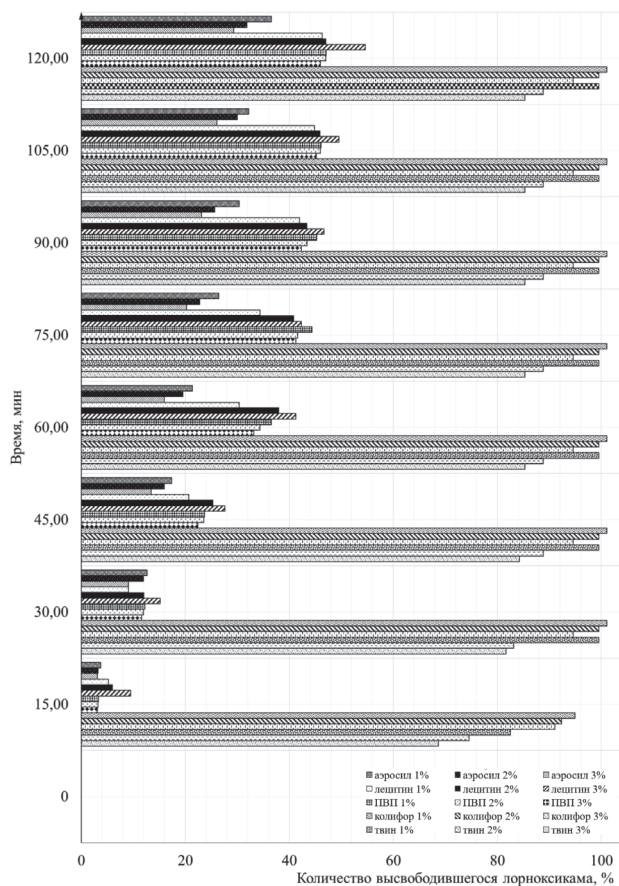


Рис. 1. Высвобождение лорноксикама из суппозитория

Таблица 2

Показатели качества суппозитория лорноксикама

Показатель	Норма	Метод	Результат
Описание	Суппозитории от светло-желтого до ярко-желтого цвета, однородные на поперечном срезе	Визуальный	Ярко-желтого цвета
Подлинность	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика на хроматограмме раствора СО лорноксикама.	ВЭЖХ	Соответствует
Размер частиц	Не более 100 мкм	ГФ РФ, Оптическая микроскопия	Округлые частицы до 50 мкм
Растворение	Через 15 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) лорноксикама.	ГФ РФ, ОФС «Суппозитории»	94.18 %
Температура плавления	Не более 37 °С	ГФ РФ, ОФС «Суппозитории»	35.7 °С
Средняя масса и однородность дозирования	В соответствии с требованиями	ГФ РФ, ОФС «Суппозитории»	Средняя масса – 1.015 г
ВПД	Не более 15 мин.	ГФ РФ, ОФС «Суппозитории»	8 мин 13 сек
Количественное определение	От 7.2 мг до 8.8 мг лорноксикама в 1 суппозитории.	Спектофотометрия	7.96 мг
Микробиологическая чистота	Категория 3А.	ГФ РФ, ОФС «Лекарственные формы»	Соответствует

Количественное определение лорноксикама в полученных суппозиториях определяли методом ВЭЖХ. Для подтверждения достоверности проводимых измерений растворов стандартных образцов и испытуемых растворов применялась схема параллельных измерений каждого образца. Всего в процессе исследований были проанализированы три серии суппозиторий с лорноксикамом. За конечный результат количественного определения лорноксикама принимали среднеарифметическое значение параллельных измерений для каждой серии препарата. Результаты проведенных исследований для оптимального состава представлены на рисунках 2 и 3.

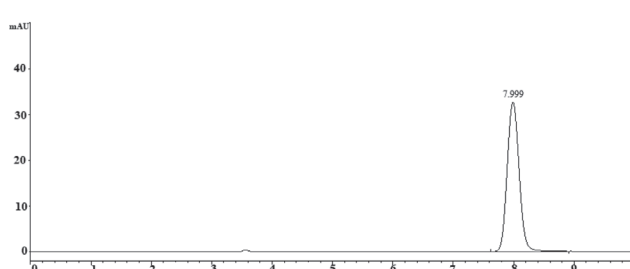


Рис. 2. Хроматограмма испытуемого образца лорноксикама

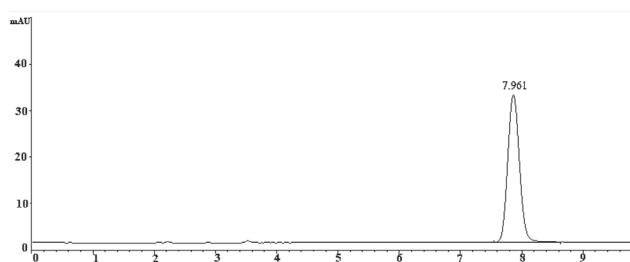


Рис. 3. Хроматограмма стандартного образца лорноксикама

По результатам проведенной оценки качества суппозиторий (таблица 2) и аналитических исследований (рисунок 2) можно сделать вывод, что разработанный состав основы для суппозиторий с лорноксикамом является оптимальным и соответствует требованиям ОФС.1.4.1.0013.15 «Суппозитории», что является весомым основанием для продолжения эксперимента в части фармакологических исследований для подтверждения эффективности разработанной лекарственной формы.

Следующим этапом исследований разработанной лекарственной формы стало изучение влияния исследуемых суппозиторий лорноксикама и препарата сравнения на течение острой воспалительной реакции у крыс.

При моделировании острого воспаления у животных было установлено, что у группы крыс

негативного контроля (НК) отмечалось развитие выраженного воспалительного отека конечности, о чем свидетельствует увеличение объема вытесненной жидкости в ходе онкометрического теста на 85.9% ($p < 0.05$) по отношению к интактным животным (ИН) (Рис 4). На фоне введения исследуемых суппозиторий лорноксикама и препарата сравнения было установлено снижение величины отека лапы на 32.6% ($p < 0.05$) и 37.5% ($p < 0.05$) соответственно, при этом статистически значимых отклонений между группами животных участвовавших в эксперименте и получавшими анализируемую лекарственную форму и референтной группой, установлено не было.

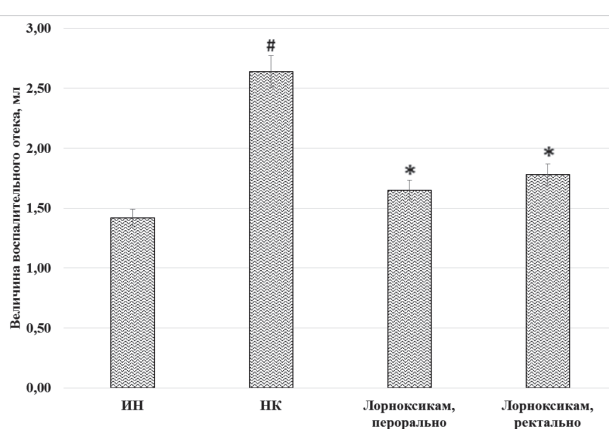


Рис. 4. Влияние ректальной и пероральной лекарственных форм лорноксикама на развитие острого воспаления у лабораторных животных. Обозначения: ИН – интактные животные; НК – негативный контроль; # - достоверно относительно ИН крыс (тест Тьюки, $p < 0.05$); * - достоверно относительно НК группы крыс (тест Тьюки, $p < 0.05$).

Влияние исследуемых суппозиторий лорноксикама и препарата сравнения на течение хронической пролиферативной воспалительной реакции у крыс.

В ходе исследования было установлено, что у НК группы животных величина экссудации и пролиферации в ходе развития хронического воспаления составила 0.921 ± 0.164 и 0.335 ± 0.012 соответственно (таблица 3). Применение суппозиторий с лорноксикамом способствовало уменьшению интенсивности фазы экссудации на 67.4% ($p < 0.05$) в сравнении с аналогичным значением для подопытных животных НК группы, при снижении пролиферации на 87.8% ($p < 0.05$). У животных, которым вводили референс-препарат, отмечено уменьшение выраженности экссудативной и пролиферативной фаз воспаления по

отношению к НК группе крыс на 68.2% ($p<0.05$) и 89.0% ($p<0.05$) соответственно (таблица 3). Стоит отметить, что достоверных отличий между группами животных, которым вводили анализируемую лекарственную форму и препарат-сравнения, выявлено не было.

Таблица 3

Влияние ректальной и пероральной лекарственных форм лорноксикама на развитие хронического пролиферативного воспаления у лабораторных животных

Группа	Экссудация	Пролиферация
НК	0.921±0.164	0.335±0.012
Лорноксикам, перорально	0.293±0.069*	0.037±0.01*
Лорноксикам, ректально	0.3±0.022*	0.041±0.009*

Примечание: НК – негативный контроль; * - достоверно относительно НК группы крыс (тест Тьюки, $p<0.05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана оригинальная лекарственная форма – суппозитории содержащая препарат группы НПВС – лорноксикам. Проведены сравнительные технологические и биофармацевтические исследования разработанных составов, представлена оптимальная композиция вспомогательных веществ, обеспечивающая необходимые технологические и биофармацевтические характеристики лекарственной формы. Достоверность аналитических исследований подтверждены двумя методами: УФ-спектрометрия и ВЭЖХ. Установлено также, что исследования при этом проводились в том числе и с использованием стандартного образца. Суппозитории с лорноксикамом соответствуют нормам качества и имеют выраженный фармакологический эффект: уменьшают степень острого и хронического воспаления у лабораторных животных, эквивалентно препарату сравнения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ткач В.В., Ткач А.В., XXVIII Российской научно-практической конференции с международным участием «Медицина боли: от понимания к действию», 26–28 мая 2022 г., Санкт-Петербург, 2022, С. 99-100.
2. Hua S., Front Pharmacol, 2019. Vol. 10, pp. 1-16:1196.
3. Муравьев Ю.В., Дыдыкина И.С., Новоселова Т.М., Клиническая фармакология и терапия, 2004, №13(2), С. 68-70.
4. de Boer A. G., Moolenaar F., de Leede L. G., Breimer D. D., Clin. Pharmacokinet, 1982, Vol. 7(4), pp. 285–311.

5. Alqahtani M.S., Kazi M., Alsenaidy M.A., Ahmad M.Z., Front Pharmacol, 2021, Vol. 12, pp. 1-21.
6. de Boer A. G., Moolenaar F., de Leede L. G., Breimer D. D. Clin. Pharmacokinet, 1982, Vol. 7 (4), pp. 285–311.
7. Орлова Т.В., Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия.
8. Homdrum E.M, Likar R, Nell G., Eur Surg, 2006, Vol. 38, pp. 342-352.
9. P. Byrav, B. Medhi, S. Prakash, Patyar, S Wadhwa, Phys. Med. Rehab, 2009, №20.
10. Косенко В.В., Ягудина Р.И., Леднев О.А., Серпик В.Г., Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств, 2022, № 12(1), С. 79-89.
11. Скупченко В. В., Беликовские чтения: Материалы IX Международной научно-практической конференции, Пятигорск, 03–04 декабря 2020 г., Пятигорск, 2021, С. 162-169.
12. Скупченко В. В., Мехоношина Е.Н., Фармацевтическое дело и технология лекарств, 2021, № 5, С. 34-39.
13. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения 05.04.2023)
14. Скупченко В.В., Мамедлова Д.А., Джафарова Т.А., сборник тезисов III Международной научно-практической конференции, Москва, 2020, С. 38-41.
15. Schink T, Kollhorst B, Varas Lorenzo C, Arfè A, Herings R, Lucchi S, Romio S, Schade R, Schuemie MJ, Straatman H, Valkhoff V, Villa M, Sturkenboom M, Garbe E., PLoS One, 2018, Vol. 19;13(9), pp.1-14.
16. Климова О. Ю., Бердникова Н. Г., Журавлева М. В., РМЖ, 2016, Т. 24, № 25, С. 1676-1682.
17. Ammar H.O., Ghorab M, Mahmoud A.A., Makram T.S., Noshi S.H., Incl Phenom Macrocycl Chem, 2012, Vol. 73, pp.161–175.
18. Сысуев Б.Б., Сысуев Е.Б., Митрофанова И.Ю., Бюллетень сибирской медицины, 2011, Т. 10, № 5, С. 162-166.
19. Сысуев Е.Б., Степанова Э.Ф., Носкова В.Д., Фармация и фармакология, 2022, Т. 10, № 3, С. 255-266
20. Сысуев Е. Б., Степанова Э.Ф., Носкова В.Д., Фармация, 2022, Т. 71, № 7, С. 32-39.

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ

Скупченко В. В., аспирант кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии

E-mail: vs@mgupp.ru

Степанова Э. Ф., доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии,

E-mail: efstepanova@yandex.ru

ФГБОУ ВО "УГМУ" МЗ РФ

*Сысуюев Е. Б., кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармации и химии

E-mail: bes555@yandex.ru

Носкова В. Д., аспирант кафедры фармации и химии

E-mail: v.d.noskova@mail.ru

Воронежский государственный университет

Сливкин А. И., д.фармацевт. н., профессор, зав. кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии

E-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute - branch of the Volga State Medical University

Skupchenko V. V., Postgraduate student of the Department of Pharmaceutical Technology with a course in Medical Biotechnology

E-mail: vs@mgupp.ru

Stepanova E. F., PhD., DSci., Full Professor, Department of Pharmaceutical Technology with a course in Medical Biotechnology

E-mail: efstepanova@yandex.ru

Ural State Medical University

*Sysuev E. B., PhD., Associate Professor, Department of Pharmacy and Chemistry

E-mail: bes555@yandex.ru

Noskova V. D., postgraduate student, Department of Pharmacy and Chemistry

e-mail: v.d.noskova@mail.ru

Voronezh State University

Slivkin A. I., PhD., DSci., Full Professor, head. department of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology

E-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGICAL STUDIES OF THE RECTAL DOSAGE FORM OF LORNOXICAM

V.V. Skupchenko¹, E.F. Stepanova¹, E.B. Sysuev², V.D. Noskova², A.I. Slivkin³

¹ Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the FSBEI "VolgSMU" of the Ministry of Health of Russia

² FSBEI "UGMU" of the Ministry of Health of Russia

³ Voronezh State University

Abstract. Currently, the domestic pharmaceutical industry is actively developing, showing quite noticeable positive results. Therefore, scientific research, including those aimed at import substitution, is significant and promising. This is especially true of innovative dosage forms that can give new life to any medicinal substance. In this regard, such a group of medicinal forms as rectal is interesting, which has sufficiently proven itself as effective and in demand. Rectal dosage forms are diverse today, but suppositories are still dominant among them. Therefore, suppositories are often considered as an alternative form to oral options. As for the object of the study presented in this article, it is a representative of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs – lornoxicam. The drug justifies itself quite well in the pharmacological direction, however, it has a number of side effects that are peculiar only to oral forms. Therefore, the expediency of using it as suppositories is justified.

In this article, detailed in vitro biopharmaceutical studies have been carried out to develop the composition of suppositories with lornoxicam: the optimal suppository base of Supposir Na – 15 with the addition of RH – 40 coliphore at a concentration of 1% has been established. The selection of the optimal composition of the base was carried out using spectrophotometry. To confirm the reliability of the results obtained, as well as to carry out the calibration procedure of analytical equipment, a standard sample of imported

lornoxicam was used. The optical density was measured at a wavelength of 375 nm. Suppositories were traditionally obtained by pouring into the appropriate contour packaging. The evaluation of the quality of the obtained models was carried out according to the following indicators: description, authenticity, particle size, dissolution, melting point, time of complete deformation, average mass and uniformity of dosing, quantitative determination. It was established that the suppositories obtained in this way met the necessary quality standards. Further, the pharmacological effect of the developed dosage form was confirmed by comparative studies of the course of acute inflammatory reaction in rats. It was also shown that the use of the developed suppositories contributed to a decrease in the intensity of the exudation phase by more than 60%. That is, the original dosage form of lornoxicam suppositories was developed, the optimal basis was chosen for them and the pharmacokinetic expediency and prospects for further more detailed study and use were confirmed.

Keywords: suppositories, rectal dosage forms, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, biopharmaceutical research, lornoxicam, industrial technology, pharmaceutical analysis, standard sample

REFERENCES

1. Tkach V.V., Tkach A.V. XXVIII Russian scientific and practical conference with international participation "Pain medicine: from understanding to action", May 26-28, 2022, St. Petersburg, 2022, pp. 99-100.
2. Hua S. *Front Pharmacol.* 2019, Vol. 10, pp. 1-16:1196. DOI: 10.3389/fphar.2019.01196. Available at: PMID (accessed 05.04.2023)
3. Muravyev Yu.V., Dydykina I.S., Novoselova T.M. *Clinical pharmacology and therapy*, 2004, No.13(2), pp. 68-70.
4. de Boer A. G., Moolenaar F., de Leede L. G., Breimer D. D. Rectal drug administration: clinical pharmacokinetic considerations. *Clin. Pharmacokinet.* 1982, Vol. 7 (4), pp. 285–311. DOI: 10.2165/00003088-198207040-00002 Available at: PMID (accessed 05.04.2023)
5. Alqahtani M.S., Kazi M., Alsenaidy M.A., Ahmad M.Z., *Front Pharmacol.* 2021, Vol. 12, pp 1-21 DOI: 10.3389/fphar.2021.618411 Available at: PMID (accessed 05.04.2023)
6. de Boer A. G., Moolenaar F., de Leede L. G., Breimer D. D. *Clin. Pharmacokinet.* 1982, Vol. 7 (4), pp. 285–311. DOI: 10.2165/00003088-198207040-00002. Available at: PMID (accessed 05.04.2023)
7. Orlova, T.V. *Bulletin of the Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*, 2014, Vol. 1, pp. 126-133.
8. Homdrum E.M. *Likar R. Nell G. Xefo® rapid: A novel effective tool for pain treatment.* *Eur Surg.* 2006, No. 38, pp. 342-352.
9. P. Byrav, B. Medhi, S. Prakash, Patyar, S Wadhwa *Lornoxicam: a newer NSAID Indian J. Phys. Med. Rehab.* 2009, No. 20.
10. Kosenko V.V., Yagudina R.I., Lednev O.A., Serpik V.G. *Vedomosti Scientific center of expertise of medical devices. Regulatory research and examination of medicines*, 2022, No. 12(1), pp. 79-89.
11. Skupchenko V.V. *Belikov readings: Materials of the IX International Scientific and Practical Conference*, December 03-04, 2020, Pyatigorsk, 2021, pp. 162-169.
12. Skupchenko V. V., Mekhonoshina E.N. *Pharmaceutical business and technology of medicines*, 2021, Vol. 5, pp. 34-39.
13. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv Rossijskoj Federacii Rezhim dostupa: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (accessed 05 April 2023)
14. Skupchenko V.V., Mammadova D.A., Jafarova T.A. *Collection of theses of the III International scientific and practical Conference*, Moscow, 2020, pp.38-41.
15. Schink T, Kollhorst B, Varas Lorenzo C, Arfè A, Herings R, Lucchi S, Romio S, Schade R, Schuemie MJ, Straatman H, Valkhoff V, Villa M, Sturkenboom M, Garbe E. *PLoS One*, 2018, Vol. 19, Vol. 13(9), pp.1-14.
16. Klimova O. Yu., Berdnikova N. G., Zhuravleva M. V. *RMZH*, 2016, Vol. 24, No. 25, pp. 1676-1682.
17. Ammar HO, Ghorab M, Mahmoud AA, Makram TS, Noshi SH. *Topical liquid crystalline gel containing lornoxicam/cyclodextrin Complex.* *J Incl Phenom Macrocycl Chem*, 2012, No. 73, pp.161-175.
18. Ammar H.O., Ghorab M, Mahmoud A.A., Makram T.S., Noshi S.H.. *Incl Phenom Macrocycl Chem.* 2012, Vol. 73, pp.161–175.
19. Sysuev E.B., Stepanova E.F., Noskova V.D. *Pharmacy and pharmacology*, 2022, Vol. 10, No. 3, pp. 255-266
20. Sysuev E. B., Stepanova E.F., Noskova V.D. *Pharmacy*, 2022, Vol. 71, No. 7, pp. 32-39.